

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(51) Clasificación Internacional de Patentes ⁶ : C07D 239/42, 239/46, 403/12, A61K 31/505	A1	(11) Número de publicación internacional: WO 99/05121 (43) Fecha de publicación internacional: 4 de Febrero de 1999 (04.02.99)																																																																																											
(21) Solicitud internacional: PCT/ES98/00212	(81) Estados designados: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).																																																																																												
(22) Fecha de la presentación internacional: 21 de Julio de 1998 (21.07.98)	Publicada Con informe de búsqueda internacional.																																																																																												
(30) Datos relativos a la prioridad: P 9701627 · 21 de Julio de 1997 (21.07.97) ES																																																																																													
(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES).																																																																																													
(72) Inventores; e (75) Inventores/solicitantes (sólo US): CORBERA ARJONA, Jordi [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES), VANÓ DOMENECH, David [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES), FRIGOLA CONSTANS, Jordi [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES).																																																																																													
(74) Mandatario: CARPINTERO LOPEZ, Francisco; Herrero & Asociados, S.L., Alcalá, 21, S-28014 Madrid (ES).																																																																																													
(54) Title: DERIVATIVES OF ACYL-PIPERAZINIL-PYRIMIDINS, PREPARATION THEREOF AND APPLICATION AS MEDICAMENTS																																																																																													
(54) Título: DERIVADOS DE ACIL-PIPERAZINIL-PIRIDINAS, SU PREPARACION Y SU APPLICACION COMO MEDICAMENTOS																																																																																													
(57) Abstract																																																																																													
<p>The derivatives of acyl-piperazinil-pyrimidins having a general formula (1), wherein X is O or S, R₁ is alcoxy or trifluoromethyl, R₂ is alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl are useful for the treatment of the central nervous system. The compounds (1) wherein X is O are obtained by reaction of a derivative of pyrimidin with a derivative of piperazine or by reaction of a derivative of piperazine-pyrimidin with a carboxylic acid or a salt or derivative thereof. The compounds (1) wherein X is S can be obtain by reaction of (1) wherein X is O with the Lawesson reactive or with phosphores pentalsulfide. The compounds (1) have a sedative, anticonvulsive, hypnotic or general anesthetic activity and can be used in human and/or animal medicine.</p>																																																																																													
<table border="1"> <caption>Data extracted from the bar chart</caption> <thead> <tr> <th>Dosis (mg/kg i.p.)</th> <th>S. Fisiológico (Counts)</th> <th>Melatonina (Counts)</th> <th>Pentobarbital (Counts)</th> <th>Ejemplo 2 (Counts)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>200</td><td>150</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>100</td><td>0</td><td>40</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>60</td><td>0</td><td>80</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>50</td><td>0</td><td>150</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>10</td><td>0</td><td>150</td><td>150</td><td>0</td></tr> <tr><td>5</td><td>0</td><td>0</td><td>150</td><td>0</td></tr> <tr><td>3</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>150</td></tr> <tr><td>90</td><td>0</td><td>10</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>80</td><td>0</td><td>10</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>70</td><td>0</td><td>10</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>60</td><td>0</td><td>10</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>50</td><td>0</td><td>10</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>40</td><td>0</td><td>10</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>30</td><td>0</td><td>10</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>20</td><td>0</td><td>10</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>10</td><td>0</td><td>10</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>5</td><td>0</td><td>10</td><td>0</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>				Dosis (mg/kg i.p.)	S. Fisiológico (Counts)	Melatonina (Counts)	Pentobarbital (Counts)	Ejemplo 2 (Counts)	200	150	0	0	0	100	0	40	0	0	60	0	80	0	0	50	0	150	0	0	10	0	150	150	0	5	0	0	150	0	3	0	0	0	150	90	0	10	0	0	80	0	10	0	0	70	0	10	0	0	60	0	10	0	0	50	0	10	0	0	40	0	10	0	0	30	0	10	0	0	20	0	10	0	0	10	0	10	0	0	5	0	10	0	0
Dosis (mg/kg i.p.)	S. Fisiológico (Counts)	Melatonina (Counts)	Pentobarbital (Counts)	Ejemplo 2 (Counts)																																																																																									
200	150	0	0	0																																																																																									
100	0	40	0	0																																																																																									
60	0	80	0	0																																																																																									
50	0	150	0	0																																																																																									
10	0	150	150	0																																																																																									
5	0	0	150	0																																																																																									
3	0	0	0	150																																																																																									
90	0	10	0	0																																																																																									
80	0	10	0	0																																																																																									
70	0	10	0	0																																																																																									
60	0	10	0	0																																																																																									
50	0	10	0	0																																																																																									
40	0	10	0	0																																																																																									
30	0	10	0	0																																																																																									
20	0	10	0	0																																																																																									
10	0	10	0	0																																																																																									
5	0	10	0	0																																																																																									

BEST AVAILABLE COPY

(57) Resumen

Los derivados de acil-piperazinil-pirimidinas de formula general (1), donde X es O o S; R₁ es alcoxi o trifluorometilo; R₂ es alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, tienen actividad sobre el sistema nervioso central. Los compuestos (1) en los que X es O pueden obtenerse por reacción de un derivado de pirimidina con un derivado de piperazina o por reacción de un derivado de piperazinil-pirimidina con un ácido carboxílico o una sal o derivado del mismo. Los compuestos (1) en los que X es S pueden obtenerse por reacción de (1) en los que X es O con el reactivo de Lawesson o con pentasulfuro de fósforo. Los compuestos (1) tienen actividad sedante, anticonvulsivante, hipnótica o anestésica general y tiene aplicación en Medicina humano y/o veterinaria.

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AL	Albania	ES	España	LS	Lesotho	SI	Eslavonia
AM	Armenia	FI	Finlandia	LT	Lituania	SK	Eslavaquia
AT	Austria	FR	Francia	LU	Luxemburgo	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabón	LV	Letonia	SZ	Swazilandia
AZ	Azerbaiyán	GB	Reino Unido	MC	Mónaco	TD	Chad
BA	Bosnia y Herzegovina	GE	Georgia	MD	República de Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tayikistán
BE	Bélgica	GN	Guinea	MK	Ex República Yugoslava de Macedonia	TM	Turkmenistán
BF	Burkina Faso	GR	Grecia	ML	Malí	TR	Turquía
BG	Bulgaria	HU	Hungría	MN	Mongolia	TT	Trinidad y Tabago
BJ	Benín	IE	Irlanda	MR	Mauritania	UA	Ucrania
BR	Brasil	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarús	IS	Islandia	MX	Méjico	US	Estados Unidos de América
CA	Canadá	IT	Italia	NE	Níger	UZ	Uzbekistán
CF	República Centroafricana	JP	Japón	NL	Paises Bajos	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Noruega	YU	Yugoslavia
CH	Suiza	KG	Kirguistán	NZ	Nueva Zelanda	ZW	Zimbabwe
CÍ	Côte d'Ivoire	KP	República Popular Democrática de Corea	PL	Polonia		
CM	Camerún	KR	República de Corea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kazakstán	RO	Rumania		
CU	Cuba	LC	Santa Lucía	RU	Federación de Rusia		
CZ	República Checa	LI	Liechtenstein	SD	Sudán		
DE	Alemania	LK	Sri Lanka	SE	Suecia		
DK	Dinamarca	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estonia						

- 1 -

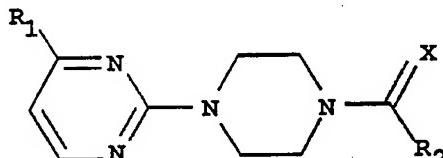
DERIVADOS DE ACIL-PIPERAZINIL-PIRIMIDINAS, SU PREPARACIÓN Y
SU APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5

La presente invención se refiere a nuevas acil-piperazinil-pirimidinas, de formula general (1), así como a sus sales fisiológicamente aceptables, a los procedimientos para su preparación, a su aplicación como medicamentos en terapéutica humana y/o veterinaria y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

15



(1)

20

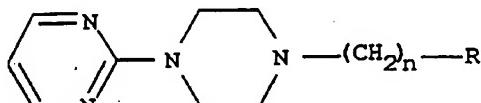
Los nuevos compuestos objeto de la presente invención pueden ser utilizados en la industria farmacéutica como intermedios y para la preparación de medicamentos.

25

En nuestras patentes EP 382 637 y EP 497 659 hemos descrito diversos derivados de alquil-piperazinil-pirimidinas, de fórmula general (2) con propiedades ansiolíticas y/o tranquilizantes.

30

35



(2)

- 2 -

Nosotros hemos descubierto ahora que la introducción de un substituyente en la posición 4 de la pirimidina y la sustitución de un radical alquilo por un radical acilo, da lugar a los nuevos compuestos de fórmula 5 general (1), que presentan unas interesantes propiedades biológicas y que los hacen especialmente útiles para su utilización en terapéutica humana y/o veterinaria. Los compuestos objeto de esta invención son útiles como agentes con actividad en el sistema nervioso central en los 10 mamíferos incluido el hombre. En particular, los nuevos compuestos son útiles como sedantes, anticonvulsivantes, hipnóticos y anestésicos generales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

15

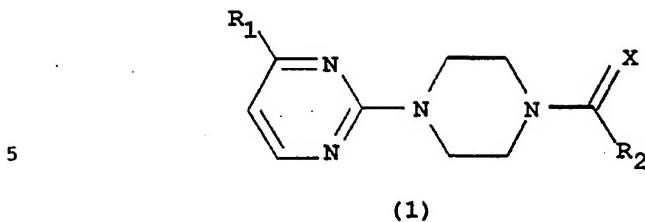
La Figura 1 muestra los resultados de la actividad sedante de unos compuestos de esta invención, determinada por una disminución de la actividad locomotora.

20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona nuevos compuestos capaces de provocar sedación consciente, de actuar como agentes hipnóticos, anticonvulsivantes, 25 analgésicos, relajantes musculares, antitusígenos, ansiolíticos, antipsicóticos, antidepresivos, antiisquémicos cerebrales, antimigránnos, agentes útiles para los desórdenes del sueño, agentes para las enfermedades neurodegenerativas, para los desórdenes cognitivos y 30 enfermedad de Alzheimer, y agentes capaces de inducir o mantener anestesia general, atendiendo a la dosis y la vía de administración.

Los compuestos objeto de la presente invención 35 responden a la fórmula general (1)

- 3 -



10 donde

X es un átomo de oxígeno o de azufre;

R1 es un radical alcoxi C₁-C₄ o trifluorometilo;

15 R2 es un radical alquilo C₁ - C₆; cicloalquilo C₃- C₆ saturado; heterocicloalquilo constituido por un anillo de 3 a 6 átomos que comprende un heteroátomo seleccionado entre un átomo de oxígeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente N-substituido; fenilo opcionalmente
20 substituido por 1, 2 ó 3 substituyentes iguales o diferentes seleccionados entre flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo y metoxi; arilalquilo constituido por un grupo alquilo C₁ - C₃ substituido por un radical fenilo opcionalmente substituido por 1, 2 ó 3
25 substituyentes iguales o diferentes seleccionados entre flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo y metoxi; heteroarilo constituido por un anillo heteroaromático, opcionalmente substituido, de 5 ó 6 miembros o por sistemas heteroaromáticos fusionados,
30 opcionalmente substituidos, de 9 a 10 miembros constituidos por 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, seleccionándose dichos substituyentes entre flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo y metoxi; y heteroarilalquilo constituido
35 por un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono substituido

- 4 -

por un radical heteroarilo constituido por un anillo heteroaromático, opcionalmente substituido, de 5 o 6 miembros o por sistemas heteroaromáticos fusionados, opcionalmente substituidos, de 9 a 10 miembros constituidos 5 por 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, seleccionándose dichos substituyentes entre flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo y metoxi; y sus sales fisiológicamente aceptables.

10 En la presente invención, el término "alcoxi" C₁ - C₄ representa un radical OR₃ en el que R₃ es una cadena carbonada saturada lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, como por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi o terc-butoxi.

15 El término "alquilo" representa un radical derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. El término "alquilo" C₁ - C₆ representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que incluye de 20 1 a 6 átomos de carbono, como por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo.

25 El término "cicloalquilo" C₃ - C₆ saturado representa un anillo de 3 a 6 átomos de carbono saturado, como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

30 El término "heterocicloalquilo" representa un anillo de 3 a 6 átomos entre los que figura un heteroátomo tal como un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, tal como por ejemplo un radical 2-aziridinilo, 2-tetrahidrofurilo, 3-tetrahidrofurilo, 2-tetrahidrotienilo, 3-tetrahidrotienilo, o un átomo de nitrógeno N-substituido o no substituido, tal 35 como por ejemplo 2-azetidinilo, 2-pirrolidinilo,

- 5 -

3-pirrolidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo o
4-piperidinilo.

El término "arilo" representa un radical fenilo no
5 substituido o substituido por 1, 2 ó 3 substituyentes
iguales o diferentes tales como flúor, cloro, bromo, amino,
acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo o metoxi, como por
ejemplo 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo,
2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo,
10 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo,
4-aminofenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo,
2-acetamidofenilo, 3-acetamidofenilo, 4-acetamidofenilo,
2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-metilfenilo,
3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-(trifluorometil)fenilo,
15 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo,
2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo,
2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo,
2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo,
2,3-dibromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 2,4-dibromofenilo,
20 2,3-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo,
2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo o 2,4-dimetoxifenilo.

El término "arilalquilo" representa una cadena
lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono y que está
25 substituido por un radical arilo, definido anteriormente
como término "arilo", y que incluyen substituyentes, tales
como fenilmethyl, 1-feniletilo, 2-feniletilo,
3-fenilpropilo, así como otros radicales en los que el
anillo aromático está substituido por grupos tales como
30 flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo,
trifluorometilo o metoxi.

El término "heteroarilo" representa un anillo
heteroaromático substituido o no substituido de 5 ó 6
35 miembros o sistemas heteroaromáticos fusionados substituidos

- 6 -

o no substituidos de 9 a 10 miembros constituidos por 1 ó 2 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, siendo los substituyentes grupos tales como flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo o metoxi,
5 como por ejemplo 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3-metil-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 3-metoxi-2-tienilo, 3-cloro-2-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo,
10 3-cloro-2-benzo[b]tienilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, quinolilo, oxazolilo y tiazolilo.

El término "heteroarilalquilo" representa un grupo
15 alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y que está substituido por un radical heteroarilo, definido anteriormente como término "heteroarilo", y que incluyen substituyentes tales como 2-tienilmétilo, 2-benzo[b]tienilmétilo y 3-(4-cloropirazolil)propilo.

20

Los nuevos compuestos de fórmula general (1) pueden poseer un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto pueden ser preparados como isómeros ópticos o racematos. Los racematos de los compuestos (1) pueden ser resueltos en sus
25 isómeros ópticos por métodos convencionales, como por ejemplo separación mediante cromatografía quirala o por cristalización fraccionada de sus sales diastereoisómeras. Asimismo, también pueden obtenerse por síntesis asimétrica utilizando precursores quirales.

30

La presente invención se refiere igualmente a las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (1), en particular las sales de adición de ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico, 35 bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y con ácidos

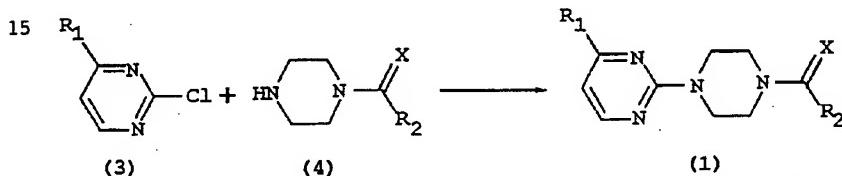
- 7 -

orgánicos tales como el ácido p-toluensulfónico o metansulfónico.

Los nuevos derivados de fórmula general (1), en la
5 cual X es un átomo de oxígeno y R₁ y R₂ tienen el significado indicado anteriormente, pueden ser preparados según los métodos A o B que se indican a continuación:

MÉTODO A:

10 Los compuestos de fórmula general (1) se pueden preparar por reacción del derivado de cloropirimidina (3), donde R. tiene el significado indicado anteriormente, con un derivado de piperazina de fórmula general (4)



fórmula en la cual X y R_2 tienen el significado indicado anteriormente.

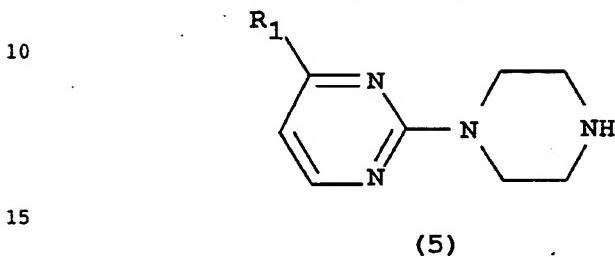
25 La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, como por ejemplo un hidrocarburo orgánico clorado tal como el diclorometano o el cloroformo, un éter lineal o cíclico tal como el 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o dioxano, un disolvente polar aprótico tal como la piridina,
30 dimetilsulfóxido o dimetilformamida o cualquier otro disolvente adecuado para efectuar una reacción de substitución nucleofílica aromática. La reacción se puede efectuar en presencia de una base mineral u orgánica tal como una amina alifática, preferentemente la trietilamina o
35 la N-metilmorfolina y se agita a una temperatura comprendida

- 8 -

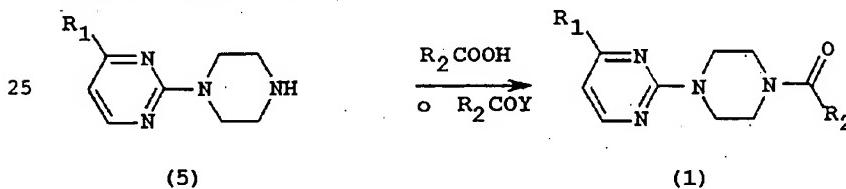
entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un periodo comprendido entre diez minutos y veinticuatro horas, siendo el periodo comprendido entre los treinta minutos y las cinco horas las condiciones preferidas.

MÉTODO B:

Por reacción de la amina de fórmula (5):



en la que R1 tiene el significado indicado anteriormente con un ácido carboxílico de fórmula general R_2COOH (6), en la cual R2 tiene el significado indicado anteriormente, o bien con una sal de este mismo ácido o también con un derivado reactivo R_2COY (7).



30 Ejemplos de sales incluyen sales de metales alcalinos como la sal sódica y la sal potásica, sales alcalinotérreas como la sal cálcica y la sal magnésica, la sal amónica, y sales de bases orgánicas como trietilamina, trimetilamina, piridina y picolina.

- 9 -

Ejemplos de derivados reactivos de fórmula general R₂COY (7) en la que Y es un átomo de halógeno preferentemente un átomo de cloro o un átomo de bromo, un grupo azido (-N₃), un grupo 1-imidazolilo, un grupo O-CO-R₄, 5 pudiendo R₄ ser un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o arilo, preferentemente substituidos por uno o varios átomos de halógeno, o un grupo OR₅ donde R₅ representa un grupo aromático de uno o dos anillos substituidos por uno o varios átomos de halógeno o radicales 10 nitro, siendo preferentes los grupos 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, 1-benzotriazolilo o N-succinimida. Asimismo, en lugar de utilizar los derivados reactivos mencionados citados anteriormente, los compuestos de fórmula general (1) pueden 15 prepararse directamente por reacción de la amina (5) con el ácido carboxílico de fórmula general R₂COOH (7), prefiriendo en este caso que la reacción proceda en presencia de reactivos de activación de grupos carbonilo tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida o la 20 3-(3-dimetilamino)propil-1-etilcarbodiimida. También puede efectuarse esta reacción utilizando las carbodiimidas citadas en presencia de 1-benzotriazol o N-hidroxisuccinimida. Los ácidos de fórmula general (7) y la amina de fórmula (5) también reaccionan directamente en 25 presencia de N,N'-carbonildiimidazol o del anhídrido del ácido propanofosfónico.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, como por ejemplo un hidrocarburo orgánico clorado 30 tal como el diclorometano o el cloroformo, un éter lineal o cíclico como el 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o dioxano, un disolvente polar aprótico tal como la piridina, dimetilsulfóxido o dimetilformamida o cualquier otro disolvente adecuado. La reacción se puede efectuar en 35 presencia de una base mineral u orgánica tal como una amina

- 10 -

alifática, preferentemente la trietilamina o la N-metilmorfolina y se agita a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un periodo comprendido entre diez minutos 5 y veinticuatro horas, siendo el periodo comprendido entre los treinta minutos y las cinco horas las condiciones preferidas.

MÉTODO C:

10

Los nuevos derivados de fórmula general (1), en la cual X es un átomo de azufre y R₁ y R₂ tienen el significado indicado anteriormente, pueden ser preparados según el método siguiente:

15

Por tratamiento de un compuesto de fórmula general (1), en la que R₁ y R₂ tienen el significado indicado anteriormente y en la que X es un átomo de oxígeno, con el reactivo de Lawesson (2,4-bis(4-metoxifenol) 20 -1,3,2,4-ditiadifosfaetano-2,4-disulfuro) o con pentasulfuro de fósforo, se obtienen las tioamidas correspondientes en la que X es un átomo de azufre:



La reacción se lleva a cabo en un disolvente 30 orgánico tal como tolueno, benceno, heptano, piridina o tetrahidrofurano. La reacción se mantiene en agitación a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un periodo comprendido entre una hora y veinticuatro horas, siendo 35 preferible efectuar la reacción a 80°C y durante un periodo

- 11 -

comprendido entre una hora y dieciséis horas.

MÉTODO D:

- 5 Las sales de los compuestos de fórmula general (1) se preparan por reacción con un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico o con un ácido orgánico tal como el ácido p-toluenulfónico o metansulfónico en el seno de un
10 disolvente apropiado tal como metanol, etanol, éter etílico, acetato de etilo, acetonitrilo o acetona obteniéndose con las técnicas habituales de precipitación o cristalización las sales correspondientes.
- 15 La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, además de un excipiente farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula general (1) o una de sus sales fisiológicamente aceptables. La invención también se refiere al empleo de un
20 compuesto de fórmula general (1) y sus sales fisiológicamente aceptables en la elaboración de un medicamento con actividad sobre el sistema nervioso central en mamíferos, incluido el hombre, particularmente, en la elaboración de un medicamento con actividad sedante,
25 anticonvulsivante, hipnótica y anestésica general.

En los ejemplos siguientes se indica la preparación de nuevos compuestos de acuerdo con la invención. Se describen también algunas formas de empleo típicas para los diferentes campos de aplicación, así como fórmulas galénicas aplicables a los compuestos objeto de la invención.

Los ejemplos que se indican a continuación, dados
35 a simple título de ilustración, no deben de ningún modo

- 12 -

limitar la extensión de la invención.

MÉTODO A:

5 Ejemplo 1. Preparación de 2-[4-(2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina.

Una solución de 1,0 g (6,92 mmol) de 2-cloro-4-metoxipirimidina, 1,49 g (8,30 mmol) de 1-(2-furilcarbonil)piperazina y 1,39 g (13,84 mmol) de trietilamina en 20 mL de n-butanol se mantiene a reflujo suave durante una noche. Se evapora el disolvente a presión educida y el crudo resultante se diluye en cloroformo y se lava con agua. La fase orgánica se seca con SO_4Na_2 y se evapora a sequedad obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente acetato de etilo/éter de petróleo 70:30 rindiendo un aceite que solidifica en reposo. El sólido se suspende en éter de petróleo obteniéndose 1,4 g (4,86 mmol) de 2-[4-(2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina.
20 p.f.= 85-86°C.

MÉTODO B:

25 Ejemplo 3. Preparación de 4-metoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinilpirimidina

Una solución de 1,0 g (5,15 mmol) de 4-metoxi-2-(1-piperazinil)pirimidina y 1 mL (7,18 mmol) de 30 trietilamina en 30 mL de CH_2Cl_2 se enfriá a 0° C y se le adicionan lentamente 0,76 g (5,18 mmol) de cloruro de 2-tienilcarbonilo. La solución se mantiene a 0° C durante una hora y se deja subir a temperatura ambiente. La fase orgánica se lava con H_2O , se seca con SO_4Na_2 y se elimina el 35 disolvente a presión reducida. El crudo resultante se

- 13 -

disuelve en éter etílico cristalizando 1,0 g (3,28 mmol) de 4-metoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina.
p.f.= 71-73°C

5 Ejemplo 12. Preparación de 4-metoxi-2-[4-(3-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina.

A una solución de 1,0 g (7,81 mmol) del ácido 3-tienilcarboxílico y 1 mL (7,86 mmol) de trietilamina en 30 mL de CH₂Cl₂, enfriada a 0° C se le adiciona 0,84 g (7,81 mmol) de cloroformiato de etilo. La mezcla se mantiene a 0° C durante 20 minutos y se le adiciona 1,5 g (7,81 mmol) de 4-metoxi-2-(1-piperazinil) pirimidina disueltos en 10 mL de CH₂Cl₂. Se deja subir a temperatura ambiente y se mantiene en agitación durante 2 horas y la fase orgánica se lava con H₂O, se seca con SO₄Na₂ y se evapora el disolvente a presión reducida. El aceite resultante se trata con éter etílico rindiendo un sólido que se recristaliza de etanol/H₂O obteniéndose 0,8 g (2,63 mmol) de 4-metoxi-2-[4-(3-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina. p.f.= 90-92°C.

20 Ejemplo 20. Preparación de 2-[4-(2-indolilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina.

25 A una solución de 0,83 g (5,15 mmol) del ácido indol-2-carboxílico en 15 mL de THF seco se le añaden 0,83 g (5,15 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol. Despues de 30 minutos se le añade una solución de 1,0 g (5,15 mmol) de 4-metoxi-2-(1-piperazinil)pirimidina y se deja en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se elimina a presión reducida y se le adiciona H₂O, formándose un precipitado que se filtra y seca, rindiendo 1,7 g (5,04 mmol) de 2-[4-(2-indolilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina. p.f.= 202-203°C.

- 14 -

MÉTODO C:

Ejemplo 54. Preparación de 4-metoxi-2-(4-tiobenzoil-1-piperazinil) pirimidina.

5

Se disuelven 0,56 g (1,9 mmol) de 2-(4-benzoil-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina en 25 mL de tolueno seco, se le adicionan 0,46 g (1,14 mmol) del reactivo de Lawesson (2,4-bis (4-metoxifenil) -1,3,2,4-ditiadifosfaetano -2,4-disulfuro) y la mezcla se calienta a 80-90°C durante 16 horas. Se adiciona éter etílico, se lava con H₂O básica y el extracto orgánico se seca con SO₄Na₂ y se evapora a presión reducida. El crudo resultante se cristaliza con éter etílico-éter de petróleo obteniéndose 160 mg (0,5 mmol) de 2-(4-tiobenzoil-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina. p.f.= 125-129°C..

MÉTODO D:

20 Ejemplo 2. Preparación del clorhidrato de 2-[4-(2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina.

Se disuelve 1,0 g (3,47 mmol) de 2-[4-(2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina en acetato de etilo y se le adicionan unas gotas de solución de éter etílico/ácido clorídrico obteniéndose un precipitado que se filtra y seca, rindiendo 1,07 g (3,29 mmol) del clorhidrato de 2-[4-(2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina. p.f.= 162-164°C.

30

Ejemplo 4. Preparación del clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina.

Se disuelve 1,0 g (3,29 mmol) de 4-metoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil] pirimidina en acetona y

- 15 -

se le adicionan unas gotas de solución de etanol/ácido clorhídrico, obteniéndose un precipitado que se filtra y seca, rindiendo 1,05 g (3,08 mmol) del clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil] pirimidina.
5 p.f.= 143-145°C.

Ejemplo 13. Preparación del clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(3-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina.

10 Se disuelven 0,8 g (2,63 mmol) de 4-metoxi-2-[4-(3-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina en etanol, se le adiciona unas gotas de etanol/HCl y éter etílico formándose un precipitado que se filtra y seca, obteniéndose 0,6 g (1,76 mmol) del clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(3-tienilcarbonil)-1-piperazinil] pirimidina. p.f.=
15 154-156°C.

20

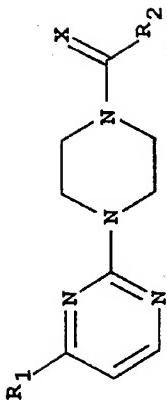
25

30

35

- 16 -

TABLA 1



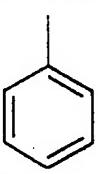
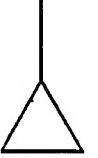
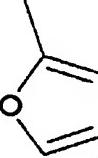
Ej.	R_1	R_2	X	Base o Sal	Método	p. f. (°C)	$^1\text{HMRN}$ (MHz) (Disolvente).	IR, cm^{-1}
1	$\text{CH}_3\text{O}-$			o base	A	85-86	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 3,90 (singlete ancho), 1623, 1598, 1,1H), 6,04 (d, J=5, 51583, 1561, Hz, 1H), 6,51 (dd, 1502, 1439, J=3, 5 Hz, J'=1, 7 Hz, 1264, 1025. 1H), 7,05 (d, J=3, 5 Hz, 1H), 7,51 (singlete ancho, 1H) 8,07 (d, J=5, 5 Hz, 1H).	2800- 3,91 (banda ancha), 1642, 1605, 1483, 1262.
2	$\text{CH}_3\text{O}-$			O HCL	D	162-164	(300 MHz) (DMSO-d ₆) (KBr) 3,83 (m, 4H), 3,95 (s, 1H), (m, 4H), 6,36 (d, J=6, 3 Hz, 3H), 6,66 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,16 (d, J=6, 3 Hz, 1H).	2800- 2200 (banda ancha), 1642, 1605, 1483, 1262.

- 17 -

			(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr)
3	CH ₃ O-	base	3,83 (m, 4H), 3,89 (s, 1H), 1598, 1432, 1561, 1257, 989.
		B	71-73 (a.s., 7H, (= 3,89, s)), 6,04 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=5,1 Hz, J'=3,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J=5,7 Hz, 1H).
4	CH ₃ O-	HCl	(300 MHz) (DMSO-d ₆) (KBr) 2800- 3,80 (m, 4H), 3,91 (s, 1H), 2200 (banda ancha), (m, 4H), 3,95 (s, ancha), 3H), 6,37 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=6,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=4,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=4,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J=6,5 Hz, 1H). 143-145 Hz, J'=1,2 Hz, 1H).

- 18 -

				(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr)
5	CH ₃ O-	base	A	2,15 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,02 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J=5,7 Hz, 1H).
6	CH ₃ O-	base	B	acetate 2,21 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 4,20 (t, J=6,5 Hz, 2H), 6,03 (d, J=5,7 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 8,05 (d, J=5,7 Hz, 1H).
7.	CH ₃ O-	O HCl	D	148-149 (t, J=6,9 Hz, 2H), 1,98 (q, J=6,9 Hz, 2H), 2,33 (Y, J=7,0 ancha), 3,57 (m, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 6,36 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,14 (d, J=6,6 Hz, 1H).
				(300 MHz) (CDCl ₃) (film)
				1654, 1595, 1561, 1423, 1345, 1249, 988.
				1644, 1651, 1588, 1470, 1339.
				1641, 1610, 1484, 1437, 1353, 1270, 1216.

8	CH ₃ O-		base	B	99-102	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 3,52 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 1606, 1597, 1461, 1428, 1266, 988. (a.c., s), 6,03 (d, J= 5,5 Hz, 5H), 8,06 (d, J= 5,5 Hz, 1H)	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 0,80 (m, 2H), 1,02 (m, 1H), 1589, 1567, 1444 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1470, 1235, 1144 (H), 3,68-3,92 (a.c., 1335, 111H, (:= 3,89, s)), 1225. 6,02 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H).
9	CH ₃ O-		base	B	76-78	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 3,84-4,00 (a.c., 8H), 6,51 (dd, J= 1,7 Hz, 1H), 6,82 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J= 3,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J= 1,7 Hz, 1H), 8,51 (d, J'= 1,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J= 4,8 Hz, 1H).	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 3,84-4,00 (a.c., 8H), 6,51 (dd, J= 1,7 Hz, 1H), 6,82 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J= 3,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J= 1,7 Hz, 1H), 8,51 (d, J'= 1,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J= 4,8 Hz, 1H).
10	CF ₃ -		base	A	112-113		

				(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr)	1594, 1430, 1336, 1262, 1151.
11	CF ₃ -	O base	B	3,86 (a.c., 4H), 3,96 (a.c., 4H), 6,82 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J= 3,7 Hz, 5,0 Hz, J'= 3,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, J= 3,7 Hz, J'= 1,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, J= 5,0 Hz, J'= 1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J= 4,8 Hz, 1H).	
				(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr)	1623, 1582, 1595, 1561.
				3,72 (m, 4H), 3,80- 3,96 (a.c., 7H, J= 3,89, s), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,56 (singlet ancho, 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	
12	CH ₃ O-	O base	B	90-92	
13	CH ₃ O-	O HCl	D	154-156	(300 MHz) (DMSO-d ₆) (KBr) 3,66 (m, 4H), (m, 4H), 6,32 (d, J=6, Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,63 (singlet ancho, 1H), 7,85 (singlet ancho, 1H), 8,14 (d, J= 6,1 Hz, 1H).

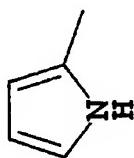
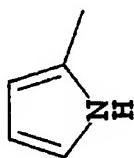
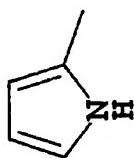
- 21 -

				(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 1625, 2,51 (s, 3H), 3,79- 3,93 (a.c., 11H, (.= 1510, 3,89, s)), 6,03 (d, 1414, 1261. J= 5, 6 Hz, 1H), 6,72 (m, 1H), 7,15 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5, 6 Hz, 1H).	
14	CH ₃ O-	base	B	90-92	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 2800- 2,46 (s, 3H), 3,79 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 1641, 6,37 (d, J= 6, 4 Hz, 1H), 6,84 (m, J= 3,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 6, 4 Hz, 1H).
15	CH ₃ O-	O HCl	D	115-119	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 1623, 3,69 (a.c., 4H), 3,85- 10H, (.= 3,90, dos singletes), 6,02 (d, J= 5, 7 Hz, 1H), 6,80 (d, J= 5, 6 Hz, 1H), 7,37 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 5, 7 Hz, 1H).

17	CH ₃ O-	O HCl		D	(300 MHz) (DMSO-d ₆) (KBr) 3,60 (a.c., 4H) 3,22-3,90 (a.c., 7H, (' = 3,88, s))', 3,94 (s, 3H), 6,33 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 6,3 Hz, 1H).	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 3,86 (m, 4H)', 3,90 (s, 3H), 3,92 (m, 4H), 6,05 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,42 (a.c., 2H)', 7,53 (s, 1H), 7,85 (a.c., 2H)', 8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(300 MHz) (DMSO-d ₆) (KBr) 3,84 (m, 4H)', 3,89- 3,97 (a.c., 7H, (' = 3,93, s))', 6,32 (d, 6,3 Hz, 1H), 7,45 (a.c., 2H)', 7,81 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,15 (d, J= 6,3 Hz, 1H).
18	CH ₃ O-	O base		B	173-174	(300 MHz) (DMSO-d ₆) (KBr) 3,86 (m, 4H)', 3,90 (s, 3H), 3,92 (m, 4H), 6,05 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,42 (a.c., 2H)', 7,53 (s, 1H), 7,85 (a.c., 2H)', 8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(300 MHz) (DMSO-d ₆) (KBr) 3,84 (m, 4H)', 3,89- 3,97 (a.c., 7H, (' = 3,93, s))', 6,32 (d, 6,3 Hz, 1H), 7,45 (a.c., 2H)', 7,81 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,15 (d, J= 6,3 Hz, 1H).
19	CH ₃ O-	O HCl		D	155-156	(300 MHz) (DMSO-d ₆) (KBr) 3,84 (m, 4H)', 3,89- 3,97 (a.c., 7H, (' = 3,93, s))', 6,32 (d, 6,3 Hz, 1H), 7,45 (a.c., 2H)', 7,81 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,15 (d, J= 6,3 Hz, 1H).	(300 MHz) (DMSO-d ₆) (KBr) 3,84 (m, 4H)', 3,89- 3,97 (a.c., 7H, (' = 3,93, s))', 6,32 (d, 6,3 Hz, 1H), 7,45 (a.c., 2H)', 7,81 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,15 (d, J= 6,3 Hz, 1H).

- 23 -

20	CH ₃ O-	O base	B	(300 MHz) 3,92 (s, 3H), 4,10 (a.c., '8H), 6,05 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J= 1,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 7,30 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 9,42 (singlet 1H).	(CDCl ₃) 3,93- '8H), 5,6 Hz, 1,4 Hz, 1H).	(KBr) 3260, 1605 1578, 1571, 1438 1336, 1251.	
21	CH ₃ O-	O base	B	202-203	(300 MHz) 3,59 (m, 2H), (s, 3H), 3,92 (m, 6H), 6,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,50 (a.c., 2H), 7,86 (a.c., 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(CDCl ₃) 3,88 1588, 1263.	(KBr) 3260, 1605 1578, 1571, 1438 1336, 1251.
22	CH ₃ O-	O HCl	D	175-176	(300 MHz) 3,45-4,00 (a.c., 1H), 3,91 (= 3,91, s), 6,31 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 7,60 (a.c., 2H), 7,88 (m, 1H), 8,12-8,18 (a.c., 2H, (= 8,15, d), Hz).	(DMSO-d ₆) 1 (a.c., 1 ancha), 1640, 1625, 1609, 1418, 1219.	(KBr) 2800- 2200 (banda ancha), 1640, 1629, 1609, 1418, 1219.

23	CH ₃ O-	base	B	()	(³⁰⁰ MHz) (CDCl ₃) 3,90 (s, 3H), 3,92 (a.c., 8H), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,26 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,94 (m, 1H) 8,07 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 9,87 (m, 1H).	(³²⁵⁸ MHz) (KBr) 3,92 (s, 3H), 1586, 1566, 1467, 1433.	
24	CH ₃ O-	O HCl	D	()	(³⁰⁰ MHz) (DMSO-d ₆) 3,86 (a.c., 4H), 3,94 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 6,13 (m, ancha, 1H), 6,41 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 8,15 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 11,52 (m, 1H).	(³¹⁶² KBr) 2800-2200 (banda)	
25	CH ₃ O-	O base	B	()	(³⁰⁰ MHz) (CDCl ₃) 3,57 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 8,05 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(¹⁶³⁴ KBr) 3,72 (m, 2H), 1561, 1440, 1337, 1236.	

- 25 -

				(300 MHz) (DMSO-d ₆) (KBr)	2800-
26	CH ₃ O-	O HCl	D	(3,63 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,83 (m, ancha), 4H), 3,96 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,39 (dd, J= 4,8 Hz, J'= 1,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 6,6 Hz, 1H).	2200 (banda ancha), 1667, 1636, 1411, 1216, 1208.
				(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr)	1634,
				2,29 (s, 3H), 3,68 (m, 4H), 3,86 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 6,03 (d, J= 5,6 Hz), 6,86 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	1586, 1567, 1468, 1453, 1260.
				(300 MHz) (DMSO-d ₆) (KBr)	2800-
27	CH ₃ O-	O base	B	87-89	2200 (banda ancha), 1617, 1604, 1486, 1427, 1413, 1258.
					1447, 1438, 1427, 1413, 1258.
					•
28	CH ₃ O-	O HCl	D	144-146	

				(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr)	1622, 1587, 1561, 1509.
29	CH ₃ O-	base	B	(300 MHz) (DMSO-d ₆) (KBr)	2800- 2200 (banda ancha),
				(300 MHz) (DMSO-d ₆) (KBr)	2800- 2200 (banda ancha),
30	CH ₃ O-	HCl	D	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr)	3,80 (m, 4H), 3,84- 3,93 (a.c., 7H, (·= 1590, 3,88, s), 6,03 (d, 1467, J= 5,7 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,46 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 8,96 (singlet 1H).

- 27 -

				(300 MHz) (CDCl ₃)	(KBr)	
32	CH ₃ O-	O base	B	3,53 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,78 (a.c., 4H), 3,86 (s, 4H), 3,98 (s, 2H), 6,01 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 8,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	1619, 1561, 1553, 1454, 990.	
33	CH ₃ O-	O base	B	99-100	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,81 (m, 4H), 3,89 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 6,04 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	1610, 1594, 1561, 1442, 1258.
34	CH ₃ O-	O HCl	D	159-162	(300 MHz) (DMSO-d ₆) 3,80 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 6,35 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 1592, 1436. 4,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 6,3 Hz, 1H).	2800- 2200 (banda ancha), 1639, 1613, 1592, 1436.

				(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 3,58-3,96 (a.c., 14H, ('=3,84, -3,87,s)), 6,02 (d, J=5,7 Hz, 1H), 6,92 (m, J= 8,8 Hz, 2H), 7,41 (m, J= 8,8 Hz, 2H), 8,05 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	
35.	CH ₃ O-	base	B	127-129	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 3,76-3,88 (a.c.,' 7H .= 3,85, s), 3,93- 4,36 (a.c.,' 7H, 4,07,), 6,29 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J= 8,6 Hz,' 2H), 7,40 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 8,10 (d, J= 6,8 Hz, 1H).
36	CH ₃ O-	HCl	D	162-164	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 3,37-4,03 (a.c., 11H, ('= 3,89, s)) 6,04 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,12 m, J= 8,8 Hz, 123-126
37	CH ₃ O-	base			(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 8,8 Hz, J= 5,4 Hz, 2H), 8,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H).

38	CH ₃ O-	O	HCl	D	152-156	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 3,80 (m, 4H), 3,98 (a.c., 7H, 4,28 (a.c., 7H, 4,07, s)), 6,31 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,13 (banda intensa), 7,44 (dd, J= 8,6 Hz, J'= 5,3 Hz, 8,11 (d, J= 6,8 Hz, 1H)).	(2800- 2200 (banda ancha), 1630 (banda intensa), 1439, 1485, 1415, 1355, 1266, 1005.
39	CH ₃ O-	O	base	B	143-144	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 3,50 (m, 2H), 3,66- 4,01 (a.c., 9H, 3,89, s)), 6,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,40 (sistema AB, J= 8,7 Hz, 4H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	1630, 1580, 1558, 1470, 1439, 1262.
40	CH ₃ O-	O	HCl	D	166-168	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 3,80 (m, 4H), 3,97 (a.c., 7H, 4,38 (a.c., 7H, 4,09, s)), 6,32 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,37 y 7,43 (sistema AB 8,6 Hz, 4H), 8,11 (d, J= 6,9 Hz, 1H).	2800- 2200 (banda ancha), 1631, 1609, 1492, 1431, 1359, 1420, 1262.

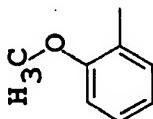
- 30 -

41	CH ₃ O-	O base	B	78-81	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,50 (m, 2H), 3,66- 4,02 (a.c., 12H) (.= 3,83, s y .= 3,88/ s), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,99 (a.c. 3H), 7,33 (t, Hz, 1H), 8,06 (d, 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1630, 1584, 1562, 1338, 1236.		
42	CH ₃ O-	O HCl	D	158-161	(300 MHz) 3,61-4,38 (a.c. 14H, (.= 3,83, s = 4,08, s), 6,30 (d, J= 6,9 Hz, 6,96 (a.c., 3H), 7,34 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 8,10(d, Hz, 1H).	(CDCl ₃) 14H, (.= 3,83, s = 4,08, s), 6,30 (d, J= 6,9 Hz, 6,96 (a.c., 3H), 7,34 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 8,10(d, Hz, 1H).	(KBr) 2200 (banda 2800- 1605, 1490 1418, 1270.	
43	CH ₃ O-	O base	B	106-107	(300 MHz) 3,49 (m, 2H), 4,02 (a.c., 9H, 3,89, s), 6,04 (d, J= 5,6 Hz, (a.c., 3H), 7,41 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(CDCl ₃) 3,49 (m, 2H), 4,02 (a.c., 9H, 3,89, s), 6,04 (d, J= 5,6 Hz, (a.c., 3H), 7,41 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1639, 1593, 1582, 1459, 1439, 1342.	

- 31 -

44	<chem>CH3O-</chem>	<chem>O</chem>	<chem>HCl</chem>	<chem>E</chem>	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 2800- 3,56-4,43 (a.c., 11H, (= 4,09, s)), 6,32 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,18 (a.c., 3H), 7,43 (m, 8,11 (d, J= 6,9 Hz, 1H)).	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 1645, 3,49 (m, 2H), 3,70-4,00 (a.c., 9H, (= 3,89, s)), 6,04 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,29-7,45 (a.c., 4H), 8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 2800- 3,60-3,97 (a.c., 4H), 3,98-4,37 (a.c., 6,31 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 166-170 (m, 3H), 7,42 (a.c., 8,11 (d, J= 7,0 Hz, 1H)).
45	<chem>CH3O-</chem>	<chem>O</chem>	base	<chem>C1</chem>			
46	<chem>CH3O-</chem>	<chem>O</chem>	<chem>HCl</chem>	<chem>C1</chem>			

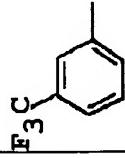
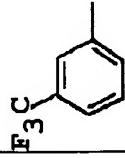
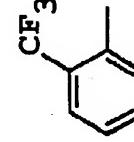
- 32 -

			(300 MHz) (CDCl ₃)	(KBr)	1619, 1562, 1584, 1241.			
47	CH ₃ O-	O base	3,33 (m, 2H), 3,99 (a.c., 12H, (·= 3,88, 3,84, s y ·= 3,88, (s)), 6,02 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 8,05 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(300 MHz) (CDCl ₃)	3,51 (m, 2H), 4,33 (a.c., 12 H, (·= 3,85, 4,09, s), 6,28 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 7,02 (m, (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 8,10 (d, J= 8,3 Hz, 1H).	(KBr)	2800- 2200 (banda ancha), 1644, 1628, 1490, 1461, 1261.	
48	CH ₃ O-	O HCl	163-164 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 8,10 (d, J= 8,3 Hz, 1H).	(300 MHz) (CDCl ₃)	3,40 (banda ancha), 3,77-3,98 (a.c., 9H, (·= 3,89, s)), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr)	1641, 1595, 1466.	
49	CH ₃ O-	O base	F 	102-103	(300 MHz) (CDCl ₃)	3,77-3,98 (a.c., 9H, (·= 3,89, s)), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr)	1641, 1561, 1466.

				(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 2800- 3,58 (banda ancha), 2200 (banda 2H), 3,82-4,39 ancha), (a.c., 9H, (= 4,08, s)), 6,31 (d, J= 6,9 1430, Hz, 1H), 7,13 (m, 1418, 1H), 7,25 (m, 1H), 1287, 1H), 7,44 (m, 2H), 8,11 (d, J= 6,9 Hz, 1H).	
50	CH ₃ O-	O HCl	D	148-152	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 1640, 3,32 (m, 2H), 3,71- 4,00 (a.c., 9H, (= 3,88, s)), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,30-7,46 (a.c., 4H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H).
51	CH ₃ O-	O base	B	112-115	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 1561, 3,49 (m, 2H), 3,73- 4,40 (a.c., 9H, (= 4,08, s)), 6,30 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 7,25-7,48 (a.c., 4H), 8,10 (d, J= 6,7 Hz, 1H).
52	CH ₃ O-	O HCl	D	152-154	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 2800- 2200 (banda ancha), 1643, 1609, 1492, 1431, 1415, 1288, 1258.

				(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr)
53	CH ₃ O-	o base	B	1,82-2,13 (a.c.) , 3H, 2,31 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,82 (a.c., 4H), 3,82-3,98 (a.c., 7H, [= 3,87, s]), 4,63 (dd, J= 7, 4 Hz, J'= 5,3 Hz, 1H), 6,00 (d, J= 5, 6 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 5, 6 Hz, 1H).
			C	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr)
54	CH ₃ O-	s base		3,68 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,07 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 6,06 (d, J= 5, 7 Hz, 1H), 7,29-7,41 (a.c., 5H), 8,08 (d, J= 5, 7 Hz, 1H).
			D	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr)
55	CH ₃ O-	o HCl		1,84-2,14 (a.c., 3H), 2,30 (m, 1H), 3,41-4,53 (a.c., 13H), 4,57 (t, J= 6, 3 Hz, 1H), 6,29 (d, J= 6, 9 Hz, 1H), 8,12 (d, J= 6, 9 Hz, 1H).

				(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 2800- 3,87 (banda ancha 2200 (banda 2H, 4,09 (s, 3H), ancha), 4,22 (banda ancha 1637, 4H), 4,53 (banda 1604, ancha, 2H), 6,33 (d, J= 6,2 Hz, 1H), 7,27-7,44 (a.c., 5H), 8,12 (d, J= 6,2 Hz, 1H).	
56	CH ₃ O-	S HCl	D	151-154	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 2800- 3,61-4,37 (a.c., 11H (.= 4,08, s), 6,30 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,43 (m, 5H), 8,10 (d, J= 7,2 Hz, 1H),
57	CH ₃ O-	O HCl	D	136-138	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 2800- 3,45 (m, 2H), 3,74- 3,99 (a.c., 9H, (.= 3,88, s)), 6,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,56 y 7,71 (sistema AB, J= 8,0 Hz, 4H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H).
58	CH ₃ O-	F ₂ C-phenyl	B	123-126	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 2800- 3,5-4,29 (a.c., 11H (.= 4,08, s), 7,31 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 6,7 Hz, 1H).
59	CH ₃ O-	F ₂ C-phenyl	D	140-143	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 2800- 2200 (banda ancha), 1640, 1611, 1491, 1327, 1264.

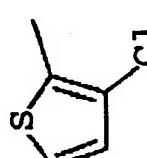
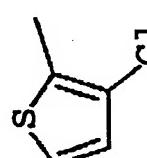
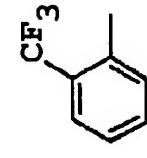
				(300 MHz) (CDCl ₃) (film)	(KBr) 2800-
60	CH ₃ O-		O base	3,49 (m, 2H), 3,73-4,00 (a.c., 9H, J= 3,88, s)), 6,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,53-7,78 (a.c., 4H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	3,55-4,40 (a.c., J= 4,08, s), 6,32 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 8,11 (d, J= 7,1 Hz, 1H)
61	CH ₃ O-		O HCl	D 177-179	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 2800-
62	CH ₃ O-		O base	3,24 (m, 2H), 3,75 (a.c., 2H), 3,82-3,96 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 7,54 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,62 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	3,24 (m, 2H), 3,75 (a.c., 2H), 3,82-3,96 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 7,54 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,62 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 5,6 Hz, 1H).

63	CH ₃ O-	CF ₃	O HCl	D	155-158	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 3,42 (singulete, ancho, 2H), 3,70-4,43 (a.c., s), 9H, (= 1604, 1645, 1486, 1317, J= 7,1 Hz, 1H), 7,33 1126. (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,74 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 7,1 Hz, 1H).	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 3,51 (m, 2H), 3,69-4,00 (a.c., 9H, (= 1439, 3,88, s)), 6,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J= 7,7 Hz, J= 5,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,70 (m, 2H).	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 3,51 (m, 2H), 3,69-4,00 (a.c., 9H, (= 1439, 3,88, s)), 6,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J= 7,7 Hz, J= 5,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,70 (m, 2H).	(300 MHz) (DMSO-d ₆) (KBr) 3,66-4,42 (a.c., 11H, (= 3,92, s)), 6,32 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,9 Hz, J'= 5,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 8,81 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H).
64	CH ₃ O-		base	B	102-105				
65	CH ₃ O-		O 2HCl	D	148-151				

66	CH ₃ O-	base	B	149-152	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) (m, 2H), 9H, 6,05 (d, (a.c., 3,88, s)), 6,05 J= 5,7 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 8,06 (d, 5,7 Hz, 1H), 8,73 (m, 2H).	(300 MHz) (DMSO-d ₆) (KBr) 3,42 (m, 2H), 3,73- 4,05 (a.c., 9H, (= ancha), 3,94, s), 6,37 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 5,5 Hz, 2H), 8,14 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 8,96 (d, J= 5,5 Hz, 1H).	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 3,68 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,92 (m, 4H), 6,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,24 (s, 7,91 (s, 1H), 8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(300 MHz) (DMSO-d ₆) (KBr) 3,68 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,98 (m, 4H), 6,35 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,17 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 9,54 (s, 1H).
67	CH ₃ O-	base	D	157-161	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) (s, 3H), 3,92 (m, 4H), 6,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,24 (s, 7,91 (s, 1H), 8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 3,68 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,92 (m, 4H), 6,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,24 (s, 7,91 (s, 1H), 8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(300 MHz) (DMSO-d ₆) (KBr) 3,68 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,98 (m, 4H), 6,35 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,17 (d, J= 6,0 Hz, 1H).	
68	CH ₃ O-	base	B	127-131	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) (s, 3H), 3,92 (m, 4H), 6,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,24 (s, 7,91 (s, 1H), 8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) (s, 3H), 3,92 (m, 4H), 6,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,24 (s, 7,91 (s, 1H), 8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(300 MHz) (DMSO-d ₆) (KBr) 3,68 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,98 (m, 4H), 6,35 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,17 (d, J= 6,0 Hz, 1H).	
69	CH ₃ O-	base	D	160-163	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) (s, 3H), 3,92 (m, 4H), 6,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,24 (s, 7,91 (s, 1H), 8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) (s, 3H), 3,92 (m, 4H), 6,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,24 (s, 7,91 (s, 1H), 8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(300 MHz) (DMSO-d ₆) (KBr) 3,68 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,98 (m, 4H), 6,35 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,17 (d, J= 6,0 Hz, 1H).	

70	CF ₃ -	base	O	360 MHz (CDCl ₃) 3,41-4,15' (a.c., 8H), 6,84 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J= 7,9, 7,80 Hz, J'= 0,9 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J= 7,9 Hz, J'= 2,1 Hz, J''= 1,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 8,71 (m, 2H).	1631, 1593, 1502, 1434, 1331, 1257, 1158.	(KBr) 2800- (DMSO-d ₆ , TFA) 3,46 (m, 2H), 2200 (banda a.c., ancha), 1634, 1595, 1524, 1435, 1338, 1273, 1186, 981.	(KBr) 1623, 1595, 1585, 1473, 1263.
71	CF ₃ -	O HCl	D	149-154 (d, J= 7,03 Hz, 1H), 8,05 (dd, J= 8,0 Hz, J'= 5,6 Hz, 1H), 8,56 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,68 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 8,95 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H).	149-154 (d, J= 7,03 Hz, 1H), 8,05 (dd, J= 8,0 Hz, J'= 5,6 Hz, 1H), 8,56 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,68 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 8,95 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H).	(CDCl ₃) 3,69 (m, 2H), 3,81-4,02 (a.c., 9H, 3,88', s), 6,02 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,82 (dt, J= 8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 8,61 (d, J= 5,1 Hz, 1H).	(KBr) 1623, 1595, 1585, 1473, 1263.
72	CH ₃ O-	base	O	108-111 (m, 2H), 3,81-4,02 (a.c., 9H, 3,88', s), 6,02 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,82 (dt, J= 8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 8,61 (d, J= 5,1 Hz, 1H).	108-111 (m, 2H), 3,81-4,02 (a.c., 9H, 3,88', s), 6,02 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,82 (dt, J= 8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 8,61 (d, J= 5,1 Hz, 1H).	(CDCl ₃) 3,69 (m, 2H), 3,81-4,02 (a.c., 9H, 3,88', s), 6,02 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,82 (dt, J= 8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 8,61 (d, J= 5,1 Hz, 1H).	(KBr) 1623, 1595, 1585, 1473, 1263.

73	CH ₃ O-		O 2HCl	D	157-161	(300 MHz) (DMSO-d ₆ , TFA) 3,67 (banda ancha), 3,79-4,07 (a.c., 9H, (.= 3,99, HZ), 6,48 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,19 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 8,68 (d, J= 4,6 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1650, 1606, 1444, 1265.
74	C ₂ H ₅ O-		O base	B	97-99	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,37 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,77-3,93 (a.c., 8H), 4,33 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 6,01 (d, J= 5, 6 Hz, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,33 (d, J= 3, 4 Hz, 1H), 7,47 (d, J= 4, 9 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5, 6 Hz, 1H).	(KBr) 1605, 1560, 1583, 1449, 1438, 1258, 1237.
75	C ₂ H ₅ O-		O HCl	D	138-139	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,45 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,80-4,40 (a.c., 8H), 4,50 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 6,27 (d, J= 6, 9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J= 4, 9 Hz, J= 3, 8 Hz, 1H), 7,33 (d, J= 3, 8 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 4, 9 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 6, 9 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (banda ancha), 1609, 1434, 1257, 994.

76	C ₂ H ₅ O-	o base	B	91-94	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 1,36 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,45-3,97 (q, (a.c., 8H), 4,32 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 6,01 (d, J= 5,6 Hz, 1 H), 6,93 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 1625, 1436, 1558, 1255.	
							
77	C ₂ H ₅ O-	o HCl	D	167-169	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 1,46 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 3,81 (banda ancha, 4H), 4,42 (a.c., 4H), 4,51 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 6,28 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 6,9 Hz, 1H).	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 2800- 2200 (banda ancha), 3,93- 1639, 1617, 1460, 1440, 1292, 1260, 1203.	
							
78	C ₂ H ₅ O-	o base	B	99-101	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 1,36 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,23 (m, 3,73 (m, (a.c., 4H), 4,31 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 6,00 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,54 (m, 7,62 (m, 1H), (m, 1H), 8,05 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 1624, 1437, 1582, 1258.	
							

79	C ₂ H ₅ O-	CF ₃	O HCl	D	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,45 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,42 (banda ancha, 2H), 4,41 (a.c., 2H), 4,50 (m, 2H), 7,33 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,74 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 6,7 Hz, 1H).	(KBr) 2800- 2200 (banda ancha), 1640, 1662, 1320, 1437, 1259.		
80	CH ₃ O-	CH ₃	O base	B	70-73	(300 MHz) (CDCl ₃) 2,33 (s, 3H), (banda ancha, 2H), 3,74 (banda ancha, 2H), 3,83-3,98 (a.c., '= 3,87, s), 6,03 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 7,15-7, 34 (m, 4H), 8,05 (d, J= 5,5 Hz, 1H).	(KBr) 1621, 1598, 1559, 1430, 1263.	
81	CH ₃ O-	CH ₃	O HCl	D	151-153	(300 MHz) (CDCl ₃) 2,30 (s, 3H), (banda ancha, 2H), 3,90-4, 35 (a.c., '= 4,08, s), (d, J= 6,0 Hz, 1H), 7,13-7, 32 (a.c., 4H), 8,10 (d, J= 6,0 Hz, 1H).	(KBr) 2800- 2200 (banda ancha), 1643, 1630, 1610, 1491, 1415, 1263.	

				(300 MHz) (CDCl ₃)	(KBr)
82	(CH ₃) ₂ CHO-	O base	B	1,31 (d, J= 6,0 Hz, 6H), 3,40-4,00 (m, (a.c.), 8H), 5,24 (h, J= 6,0 Hz, 5,96 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,13 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 7,46 (m, J= 8,8 Hz, 2H), 8,03 (d, J= 5,4 Hz, 2H), 8,03 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	1632, 1583, 1450, 1236.
83	(CH ₃) ₂ CHO-	O HCl	D	(300 MHz) (CDCl ₃)	(KBr)
84	(CH ₃) ₂ CHO-	O CF ₃	B	(300 MHz) (CDCl ₃)	(KBr)
				(300 MHz) (CDCl ₃)	(KBr)
				(300 MHz) (CDCl ₃)	(KBr)
				(300 MHz) (CDCl ₃)	(KBr)

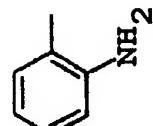
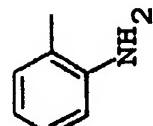
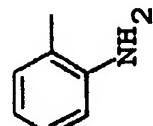
				(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 2800- 1,42 (d, J= 5,6 Hz, 2200 (banda 61-1), 3,43 (banda ancha), ancho, 2H), 3,67-1640, 4,44 (a.c., 6H) 1473, 5,40 (m, 1H), 6,22 1122. (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,75 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 6,9 Hz, 1H).	
85	(CH ₃) ₂ CHO-	O HCl	D	159-161 (300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 1631, 1,33 (d, J= 6,1 Hz, 1583, 6H), 3,40-4,07 1557, (a.c., 8H), 5,26 (h, J= 6,1 Hz, 1H), 5,97 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	
		O base	B	68-70 (300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 1631, 1,33 (d, J= 6,1 Hz, 1583, 6H), 3,40-4,07 1557, (a.c., 8H), 5,26 (h, J= 6,1 Hz, 1H), 5,97 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	
				(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 2800- 1,42 (d, J= 6,1 Hz, 2200 (banda 6H), 3,66-4,44 ancha), (a.c., 8H), 5,39 (h, J= 6,1 Hz, 1H), 6,23 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 8,08 (d, 5,7 Hz, 1H).	
86	(CH ₃) ₂ CHO-	O HCl	D	148-150 (300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 2800- 1,42 (d, J= 6,1 Hz, 2200 (banda 6H), 3,66-4,44 ancha), (a.c., 8H), 5,39 (h, J= 6,1 Hz, 1H), 6,23 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 8,08 (d, 5,7 Hz, 1H).	
87	(CH ₃) ₂ CHO-	O HCl	D	148-150 (300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 2800- 1,42 (d, J= 6,1 Hz, 2200 (banda 6H), 3,66-4,44 ancha), (a.c., 8H), 5,39 (h, J= 6,1 Hz, 1H), 6,23 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 8,08 (d, 5,7 Hz, 1H).	

- 45 -

88	CH ₃ O-	o base	B	109-111	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,28 (m, 3H), 1,46- 1,89 (a.c., 7H), 2,50 (tt, J= 11,2 Hz, J'= 3,3 Hz, 3,56 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,89 (s, 6,02 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,5 Hz, 1H).	(KBr) 1629, 1591, 1556- 1339, 1239, 992.	
89	CH ₃ O-	o HCl	D	121-124	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,27 (m, 3H), (m, 2H), 1,75 (a.c., 5H), 2,47 (m, 3,75 (singlet, ancho, 4H), 2H), 4,07 (s, 4,29 (m, 2H), (d, J= 7,0 Hz, 8,11 (d, J= 7,0 Hz, 1H).	(KBr) 2800- 2200 (banda ancha), 1604, 1632, 1487, 1431, 1212.	
90	C ₂ H ₅ O-	o base	B	136-138	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,37 (t, J= 7,0 Hz, 3H), (a.c., 8H), 3,38-4,00 (q, J= 7,0 Hz, 6,01, (d, J= 5,7 Hz), 7,12 (t, H2, 2H), 7,45 (m, 2H), 8,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1616, 1590, 1557, 1432.	

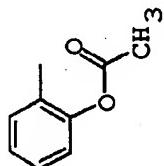
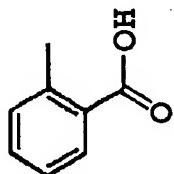
				(300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 2800- 1,46 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 3,67-4,38 (a.c., 8H), 4,51 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 6,28(d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,14 (t, J= 8,8 Hz, 2H), 7,45 (m, 2H), 8,11 (d, J= 6,8 Hz, 1H).	
91	C ₂ H ₅ O-	O HCl	D	155-157 (300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 1596, 3,85-3,99 (a.c., 9H, *= 3,90, s), 4,50 (m, 2H), 6,03 (d, J= 1004. 5,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	1565, 1496, 1442, 1257,
92	CH ₃ O-	O base	B	106-108 (300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 3444, 3,70 (banda ancha, 4H), 3,83-3,90 (a.c., 7H, *= 3,88, s), 4,35 (s, 2H), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,74 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	3323, 1617, 1586, 1566, 1498, 1467, 1260.
93	CH ₃ O-	O base	B	145-147 (300 MHz) (CDCl ₃) (KBr) 3444, 3,83-3,90 (a.c., 7H, *= 3,88, s), 4,35 (s, 2H), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,74 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	3323, 1617, 1586, 1566, 1498, 1467, 1260.

- 47 -

94	CH ₃ O-		O 2HCl	D	155-157	(300 MHz) (DMSO-d ₃) (KBr) 3700- 3,61 (banda ancha, 2200 (banda 4H), 3,94 (s, 7H), ancha), 6,37 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 7,10 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J= 7,32 Hz, 1H), (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 6,5 Hz, 1H).	(300 MHz) (CDCl ₃) (film) 3,73 (banda ancha, 4H), 3,86-3,99 (s, (a.c.), 7H, (= 3,89, s), 6,03 (d, 1= 5,7 Hz, 1H), 6,78 (d, 5,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J= 5,4 Hz, J'= 3,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(300 MHz) (CDCl ₃) (film) 3,73 (banda ancha, 4H), 3,86-3,99 (s, 1626, 1586, 1469, 1443,
95	CH ₃ O-		O base	B	acetite			
96	CH ₃ O-		O HCl	D	156-157			

- 48 -

			(300 MHz) (CDCl ₃) 3600- 3,25 (m, 2H), 3,65- 3,99 (a.c., s), 9H, (= ancha), 3,86, (s), 6,02 (d, J= 5,8 Hz, 1H), 7,30 1444, (d, J= 7,6 Hz, 1H), 1266. 7,45 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,57 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 8,06 (m, 2H).	(KBr) 2500 (banda ancha), 1583, 1711, 1342, 1266.
		B	186-188	
	O ---			
97	CH ₃ O-			
				(300 MHz) (CDCl ₃) 1764, 2,27 (s, 3H), 3,38 1566, (m, 2H), 3,74-3,94 1429, (a.c., s), 9H, (= 3,87, s), 6,03 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,18 (', J= 8,2 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 8,05 (d, J= 5,7 Hz, 1H).
				(KBr) 1637, 1338, 1259, 1194.
98	CH ₃ O-	O base	B	139-142



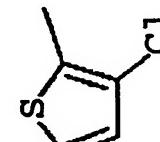
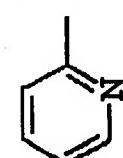
- 49 -

99	CH ₃ O-	O base	B	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,80 (m, 4H), 7H, (a.c., s), (a.c., s), J= 5,7 Hz, 1H), 6,04 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 8,06 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(KBr) 3500- 2500 (banda ancha), 1566, 1443, 1335, 1229.
100	CH ₃ O-	O ---	D	(300 MHz) (DMSO-d ₆) 3,06 (m, 2H), 3,38- 3,72 (a.c., 4H), 3,79 (s, 3H), 3,92 (m, 2H), 6,04 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 8,06 (d, J= 5,4 Hz, 1H).	(KBr) 1624, 1588, 1563, 1382.
101	CH ₃ O-	O HCl	D	(300 MHz) (DMSO-d ₆) 3,34 (m, 2H), 3,62- 4,01 (a.c., 9H, 3,93, s), 6,36 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 6,84 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 8,13 (d, J= 6,3 Hz, 1H).	(KBr) 3500- 2500 (banda ancha), 1622, 1493, 1361, 1289, 1211.

- 50 -

102	CH ₃ O-	O HCl		(300 MHz) (CDCl ₃) 3,93 (ancho, 4H), 4,00- 4,40 (a.c., 7H, (:= 4,07, s)), 6,29 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,72 (doblete ancho, 7,2 Hz, 1H), 7,84 (dt, J= 7,6 Hz, J'= 1,7 Hz, Hz), 8,11 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 8,59 (d, J= 5,0 Hz, 1H).	(KBr) 3500- 2500 (banda ancha), 1616, 1486, 1311, 1212.		
		D	151-153	(300 MHz) 3,31-3,64 (a.c., 2H), 3,70-4,24 (a.c., 12H, 3,85, s) (:= 4,08, s), 6,30 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 6,95 (8,2 Hz, 1H), 7,02 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,40 (t, J= 8,2 Hz, 1H), 8,23 (d, J= 6,9 Hz, 1H).	(KBr) 3500- 2500 (banda ancha), 1646, 1485, 1281, 1000, 750.		
103	CH ₃ O-	O NO ₃ H	D	137-139	O-CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃		

- 51 -

104	CH ₃ O-		D	(300 MHz) 3,81 (banda ancha, 4H), 4,02 (banda ancha, 4H), 6,33 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 7,45 Hz, 1H), 8,25 (d, J= 7,0 Hz, 1H).	(CDCl ₃) 3500-2500 (banda ancha), 1643, 1486, 1411, 1258, 077.	(KBr) 3500-2500 (banda ancha), 1643, 1486, 1411, 1258, 077.
105	CH ₃ CH ₂ O-		base	B	(300 MHz) 1,36 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,78-3,99 (a.c., 6H), 4,33 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 6,00 (d, J= 7,36 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 7,82 Hz, 1H), 7,9 (dt, J= 7,9 Hz, 1,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,60 (d, J= 4,8 Hz, 1H).	(CDCl ₃) 1634, 1557, 1578, 1447, 1237, 1000.

Actividad hipnótica en ratón

Se ha estudiado la actividad hipnótica de los productos objeto de la invención determinando su capacidad 5 de potenciación del tiempo de sueño inducido por barbital, de acuerdo con una modificación del método descrito por David Sudgen (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1983, 227, 3).

Después de quince minutos de la administración de 10 barbital (150 mg/Kg, i.v.), los ratones se trataron con el producto en estudio a una dosis inicial de 100 mg/Kg (i.p.). De los productos más activos se determinó la dosis eficaz 50 (DE₅₀). En la Tabla 2 se muestran los resultados de algunos 15 de los productos objeto de esta invención tomando el meprobamato como patrón de referencia.

Tabla 2.- Potenciación de la hipnosis inducida por barbital

20	Ejemplo	% Actividad (hipnosis)	DE50 (mg /kg)
		Dosis 100 mg/kg	
25	2	93	14.4
	4	100	8.7
30	8	97	9.7
	9	67	28.1
35	10	74	11.6
	11	89	10.5
	13	77	41.3
	15	86	8.2
	17	56	84.2
	18	82	27.3
	22	57	75
	24	69	41.5
	26	60	74.1

- 53 -

	30	75	37.2
	32	73	56.5
	<u>34</u>	<u>98</u>	<u>7</u>
	55	70	31
5	57	100	1,6
	59	101	14
	61	102	4,5
	63	103	4
	65	100	7,7
10	67	96	15
	69	97	10
	73	98	9,5
	81	99	8,3
	83	100	5,3
15	87	101	10
	89	102	8
	91	81	10
	92	98	8
	94	84	5,2
20	96	97	3
	Meprobamato	54	84,5

Actividad anestésica general

25 La actividad anestésica general se estudió en ratón, inyectando el producto en estudio en la vena caudal. Se determinó el inicio y la duración del tiempo de sueño. Los resultados para algunos de los productos objeto de esta patente se reflejan en la Tabla 3 y se demuestra que 30 presentan una clara actividad anestésica en relación con el patrón de referencia (Propofol), con posterior recuperación de los animales.

Tabla 3 - Actividad anestésica en ratón. Administración i.v.

- 54 -

Ejemplo	Dosis (mg/kg)	Comienzo (s)	Duración (min)
5	2	80 Inmediato	5,3
		40 12	0,6
10	4	80 Inmediato	7,4
		40 15	1,3
15	15	80 20	1,9
		40 15	1,4
20	30	80 30	7,9
		40 30	1,8
25	34	80 Inmediato	1,5
		40 No	0
30	57	80 Inmediato	11
	59	80 20	3,4
35	61	80 10	1,6
	65	80 20	8,6
40	63	80 Inmediato	14,8
	71	80 60	5,6
45	73	80 Inmediato	9
	77	80 Inmediato	10
50	79	80 Inmediato	19
	81	80 Inmediato	10
55	85	80 Inmediato	8,4
	87	80 Inmediato	10
60	89	80 Inmediato	4
	91	80 Inmediato	7
65	92	80 Inmediato	5
	96	80 Inmediato	6
70	101	80 Inmediato	2
	Propofol	160 30	6,2
		120 20	3,9
		80 No	0

Actividad sedante

La actividad sedante se ha estudiado por el efecto de algunos productos sobre la actividad locomotora en 5 ratones a diferentes dosis. Se ha seguido la técnica descrita por T.G. Heffneren J. Pharm. Exp. Ther., 1989, 251, 105-112. La medición de la actividad locomotora se realizó colocando los ratones en grupos de cuatro y determinando de forma automatizada el movimiento de los animales por medio 10 de una instalación de video y el programa SMART (Letica S.A.) de análisis de imágenes. La medición de la actividad se inició 5 minutos después de la administración del producto por vía i.p. y se llevó a cabo durante 20 minutos. Los resultados (Figura 1) demuestran el efecto sedante de 15 los compuestos ensayados.

Actividad relajante muscular

Se ha estudiado la actividad relajante muscular de 20 los productos objeto de la invención por valoración de su efecto sobre el tono corporal y el tono abdominal de las ratas, siguiendo el método descrito por S. IRWING (Gordon Res. Conf. on Medicinal Chem., 1959, p. 133).

25 Las ratas recibieron los productos en estudio a la dosis de 80 mg/kg, vía i.p., y a diferentes tiempos después de la administración (1/2, 1, 2, 3, 4 y 5 horas) se evaluó el tono corporal y el tono abdominal valorando la tensión muscular en comparación con los animales control.

30 Los resultados reseñados en la Tabla 4 demuestran que muchos de los productos tienen una notable actividad relajante muscular, siendo este efecto de mayor duración que la de propofol o zolpidem, tomados como productos de 35 referencia.

- 56 -

Tabla 4.- Actividad miorrelajante en el test de Irving en rata.

[Dosis = 80 mg/kg, i.p.]

5	Ejemplo	% de relajación muscular a un tiempo de					
		1/2H.	1H.	2H.	3H.	4H.	5H.
	4	100	90	10	0	0	0
	34	60	70	80	85	40	40
10	57	100	100	100	80	55	0
	63	100	100	90	75	20	0
	71	100	100	100	40	10	0
	73	100	100	100	0	0	0
	75	100	100	100	80	80	60
15	77	100	100	100	60	0	0
	79	100	100	100	65	0	0
	83	90	90	90	70	50	0
	92	100	100	100	0	0	0
	Propofol	100	100	70	0	0	0

20

Actividad analgésica

Se ha estudiado la actividad analgésica de los productos objeto de la invención por valoración de su efecto 25 en el test de las contorsiones inducidas por fenilbenzoquinona en ratón, siguiendo el método descrito por Siegmund, E., y cols. (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1957, 95:729-731).

30

Los ratones recibieron los productos en estudio, a diferentes niveles de dosis, y 1 hora más tarde recibieron una inyección i.p. de 5 mg/kg de fenil-benzoquinona. Se registraron las contorsiones de los ratones durante los siguientes 15 minutos y se compararon con las contorsiones 35 del grupo control. En la Tabla 5 se indica la DE-50 (dosis

- 57 -

eficaz 50) del compuesto del Ejemplo 4, que demostró una actividad analgésica mayor que la aspirina, tanto al administrarse por vía subcutánea como por vía oral.

5 Tabla 5.- Actividad analgésica. Protección de las contorsiones inducidas por fenilbenzoquinona en ratón.

<u>Ejemplo</u>	<u>DE-50 (mg/kg. s.c.)</u>	<u>DE-50 (mg/kg, p.o.)</u>
Aspirina	84	120
10 4	48	72

Formulaciones farmacéuticas

1. Vía inyectable (im/iv):

15	Compuesto del Ejemplo 4	5 mg
	Cloruro sódico	c.s.
	HCl 0,1 N 6 NaOH 0,1 N	c.s.
	Agua para inyección c.s.p.	3 ml

20

2. Cápsulas

25	Compuesto del Ejemplo 4	0,5 a 4,0 mg
	Dióxido de silicio coloidal	0,5 mg
	Estearato magnésico	1,0 mg
	Lactosa c.s.p.	100 mg

30

3. Comprimidos

30	Fórmula A (compresión directa)	
	Compuesto del Ejemplo 4	0,5 a 4,0 mg
35	Dióxido de silicio coloidal	0,5 mg

- 58 -

Estearato magnésico	1,0 mg
Croscarmelosa sódica	3,0 mg
Celulosa microcristalina	60 mg
Lactosa c.s.p.	100 mg

5

Fórmula B (granulación húmeda)

Compuesto del Ejemplo 4	0,5 a 4,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,5 mg
10 Estearato magnésico	1,0 mg
Povidona K-30	5,0 mg
Carboximetilalmidón sódico	5,0 mg
Celulosa microcristalina	20 mg
Lactosa c.s.p.	100 mg

15

20

25

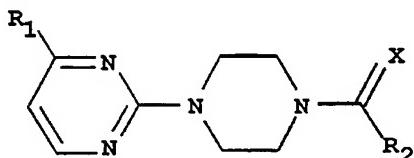
30

35

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de acil-piperazinil-pirimidina de fórmula general (1)

5



10

(1)

donde

X es un átomo de oxigeno o de azufre;

15

R₁ es un radical alcoxi C₁ - C₄ o trifluorometilo;

R₂ es un radical alquilo C₁ - C₆; cicloalquilo C₃-C₆ saturado; heterocicloalquilo constituido por un anillo de 20 3 a 6 átomos que comprende un heteroátomo seleccionado entre un átomo de oxigeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente N-substituido; fenilo opcionalmente substituido por 1, 2 ó 3 substituyentes iguales o diferentes seleccionados entre flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, 25 trifluorometilo y metoxi; arilalquilo constituido por un grupo alquilo C₁ - C₃ substituido por un radical fenilo opcionalmente substituido por 1, 2 ó 3 substituyentes iguales o diferentes seleccionados entre flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo y 30 metoxi; heteroarilo constituido por un anillo heteroaromático, opcionalmente substituido, de 5 ó 6 miembros o por sistemas heteroaromáticos fusionados, opcionalmente substituidos, de 9 a 10 miembros constituidos 35 por 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxigeno, azufre y nitrógeno, seleccionándose dichos substituyentes entre

- 60 -

flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo y metoxi; y heteroarilalquilo constituido por un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono substituido por un radical heteroarilo constituido por un anillo 5 heteroaromático, opcionalmente substituido, de 5 ó 6 miembros o por sistemas heteroaromáticos fusionados, opcionalmente substituidos, de 9 a 10 miembros constituidos por 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, seleccionándose dichos substituyentes entre 10 flúor, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo y metoxi; y sus sales fisiológicamente.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 15 sec-butoxi o terc-butoxi.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₂ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, 20 neopentilo o hexilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₂ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

25 5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₂ es 2-aziridinilo, 2-tetrahidrofurilo, 3-tetrahidrofurilo, 2-tetrahidrotienflo, 3-tetrahidrotienilo, 2-azetidinilo, 2-pirrolidinilo, 30 3-pirrolidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo o 4-piperidinilo.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₂ es 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 35 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo,

- 61 -

3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo,
4-aminofenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo,
2-acetamidofenilo, 3-acetamidofenilo, 4-acotamidofenilo, 2-
nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-metilfenio,
5 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-(trifluorometil)fenilo,
3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo,
2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo,
2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo,
2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo,
10 2,3-dibromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 2,4-dibromofenilo,
2,3-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo,
2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo o 2,4-dimetoxifenilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el
15 que R₂ es fenilmetilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo,
3-fenilpropilo, opcionalmente substituido en el anillo
aromático.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el
20 que R₂ es 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo,
3-metil-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 3-metoxi-2-tienilo,
3-cloro-2-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 2-pirrolilo,
3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-indolilo,
3-indolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo,
25 3-cloro-2benzo[b]tienilo, pirazolilo, imidazolilo,
pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo,
quinolilo, oxazolilo o tiazolilo.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el
30 que R₂ es 2-tienilmethyl, 2-benzo[b]tienilmethyl o
3-(4-cloropirazolil)propilo.

10. Un compuesto según la reivindicación 1,
seleccionado entre el siguiente grupo:

- 62 -

- *2-[4-(2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
*clorhidrato de 2-[4-(2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
5 *4-metoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,
*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,
10 *2-(4-acetil-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina,
*2-{4-[4-(4-cloropirazolil)butanoil]-1-piperazinil}4-metoxipirimidina,
15 *clorhidrato de 2-{4-[4-(4-cloropirazolil)butanoil]-1-piperazinil}-4-metoxi-pirimidina,
*2-(4-benzoil-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina,
20 *2-(4-ciclopropilcarbonil-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina,
*2-[4-(2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-(trifluorometil)pirimidina,
25 *2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-(trifluorometil)pirimidina,
*4-metoxi-2-[4-(3-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,
30 *clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(3-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,
*2-[4-(5-metil-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
35

- 63 -

- *clorhidrato de 2-[4-(5-metil-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- 5 *4-metoxi-2-[4-(3-metoxi-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,
- *clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(3-metoxi-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,
- 10 *2-[4-(2-benzo[b]tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- *clorhidrato de 2-[4-(2-benzo[b]tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- 15 *2-[4-(2-indolilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- *2-[4-(3-cloro-2-benzo[b]tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- 20 *clorhidrato de 2-[4-(3-cloro-2-benzo[b]tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- 25 *4 - metoxi - 2 - [4 - (2 - pirrolilcarbonil) - 1 - piperazinil] pirimidina,
- *clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-pirrolilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,
- 30 *4-metoxi-2-[4-(2-tienilacetil)-1-piperazinil]pirimidina,
- *clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-tienilacetil)-1-piperazinil] pirimidina,
- 35

- 64 -

- *2-[4-(3-metil-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- 5 *clorhidrato de 2-[4-(3-metil-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- *2-[4-(3-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- 10 *clorhidrato de 2-[4-(3-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- *2-[4-(3-indolilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- 15 *2-[4-(3-benzo[b]tienilacetil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- *2-[4-(5-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- 20 *clorhidrato de 2-[4-(5-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- *4-metoxi-2-[4-(4-metoxibenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,
- 25 *clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(4-metoxibenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,
- *2-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- 30 *clorhidrato de 2-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- *2-[4-(4-clorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- 35

- 65 -

- *clorhidrato de 2-[4-(4-clorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
5
*4-metoxi-2-[4-(3-metoxibenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,
10
*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(3-metoxibenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,
*2-[4-(3-fluorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
15
*clorhidrato de 2-[4-(3-fluorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
*2-[4-(3-clorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
20
*clorhidrato de 2-[4-(3-clorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
*4-metoxi-2-[4-(2-metoxibenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,
25
*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-metoxibenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,
*2-[4-(2-fluorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
30
*clorhidrato de 2-[4-(2-fluorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
*2-[4-(2-clorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
35
*clorhidrato de 2-[4-(2-clorobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
*4-metoxi-2-[4-(2-tetrehidrofurilcarbonil)-1-piperazinil]
pirimidina,

- 66 -

- *4-metoxi-2-(4-tiobenzoil-1-piperazinil)pirimidina,
*clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-tetrahidrofurilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,
5
*clorhidrato de 4-metoxi-2-(4-tiobenzoil-1-piperazinil)pirimidina,
*clorhidrato de 2-(4-benzoil-1-piperazinil)
10 -4-metoxipirimidina,
*4-metoxi-2-{4-[4-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidina,
15 *clorhidrato de 4-metoxi-2-{4-[4-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidina,
*4-metoxi-2-{4-[3-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidina,
20
*clorhidrato de 4-metoxi-2-{4-[3-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidina,
*4-metoxi-2-{4-[2-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidina,
25
*clorhidrato de 4-metoxi-2-{4-[2-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidina,
*4-metoxi-2-(4-nicotinoil-1-piperazinil)pirimidina,
30
*diclorhidrato de 4-metoxi-2-(4-nicotinoil-1-piperazinil)pirimidina,
35 *2-(4-isonicotinoil-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina,

- 67 -

- *diclorhidrato de 2-(4-isonicotinoil-1-piperazinil)-4-metoxipirimidina,
- 5 *2-[4-(1-imidazolilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- *clorhidrato de 2-[4-(1-imidazolilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- 10 *2 - (4 - nicotinoil - 1 - piperazinil) - 4 - (trifluorometil) pirimidina,
- *clorhidrato de 2-(4-nicotinoil-1-piperazinil)-4-(trifluorometil)pirimidina,
- 15 *4-metoxi-2-[4-(2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,
- *4-etoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,
- 20 *diclorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,
- *4-etoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,
- 25 *clorhidrato de 4-etoxi-2-[4-(2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,
- *2-[4-(3-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxypirimidina,
- 30 *clorhidrato de 2-[4-(3-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxypirimidina,
- *4-etoxi-2-{4-[2-(trifluorometil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidina,
- 35

- 68 -

*clorhidrato de 4-etoxi-2-[4-(2-(trifluorometil)benzoil)-1-piperazinil]pirimidina,

*2-[4-(2-metilbenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

5

*clorhidrato de 2-[4-(2-metilbenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*2-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperazinil]-4-isopropoxipirimidin

10 a,

*clorhidrato de 2-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperazinil]-4-isopropoxipirimidina,

15 *4-isopropoxi-2-[4-(2-(trifluorometil)benzoil)-1-piperazinil]pirimidina,

*clorhidrato de 4-isopropoxi-2-[4-(2-(trifluorometil)benzoil)-1-piperazinil]

20 pirimidina,

*2-[4-(3-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-isopropoxi
pirimidina;

25 *clorhidrato de 2-[4-(3-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-isopropoxipirimidina,

*2-[4-(ciclohexilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

30

*clorhidrato de 2-[4-(ciclohexilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,

*4-etoxi-2-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,

35

- 69 -

- *clorhidrato de 4-etoxi-2-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperazinil]pirimidina,
- *2 - [4 - (2 - tiazolilcarbonil) - 1 - piperazinil] - 4 - 5 metoxipirimidina,
- *2-[4-(2-aminobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- *diclorhidrato de 2-[4-(2-aminobenzoil)-1-piperazinil]-10 -4-metoxipirimidina,
- *2-[4-(3-fluoro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- 15 *clorhidrato de 2-[4-(3-fluoro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- *Ácido 2-[4-(4-metoxi-2-pirimidinil)-1-piperazinilcarbonil] benzoico,
- 20 *2-[4-(2-acetoxibenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- *2-[4-(2-hidroxibenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- 25 *2-[4-(4-metoxi-2-piridimidinil)-1-piperazinilcarbonil]benzoato sódico,
- *clorhidrato de 2-[4-(2-hidroxibenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina,
- 30 *clorhidrato de 4-metoxi-2-[4-(2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,
- *nitrato de 4-metoxi-2-[4-(2-metoxibenzoil)-35 1-piperazinil]pirimidina,

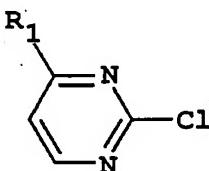
- 70 -

*nitrato de 2-[4-(3-cloro-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina, y

5 *4-etoxi-2-[4-(2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina,

11. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (1), en la que X representa un átomo de oxígeno, según la reivindicación 1, que consiste en 10 hacer reaccionar un derivado de cloropirimidina de fórmula (III).

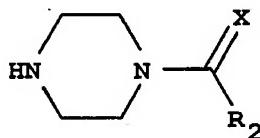
15



(3)

20 donde R₁ tiene el significado indicado en la reivindicación 1, con un derivado de piperazina de fórmula general (IV)

25



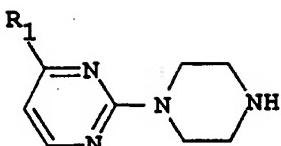
(4)

donde R₂ tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y X representa un átomo de oxígeno.

12. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (1) en la cual X representa un átomo de oxígeno, según la reivindicación 1, que consiste en 35 hacer reaccionar una amina de fórmula (V)

- 71 -

5

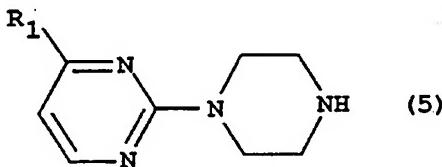


(5)

donde R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1, con un ácido carboxílico de fórmula R_2COOH (6) o bien con 10 una sal de este mismo ácido, en la que R_2 tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

13. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (1) en la cual X representa un 15 átomo de oxígeno, según la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula (5)

20



donde R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 25 1, con un derivado reactivo R_2COY (7), en el que R_2 tiene el significado indicado en la reivindicación 1 e Y representa un átomo de halógeno, un grupo azido, un grupo 30 1-imidazolilo, un grupo $O-CO-R_4$, donde R_4 representa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical arilo, opcionalmente substituido por uno o varios átomos de halógeno, o un grupo OR_5 donde R_5 representa un grupo aromático de uno o dos anillos substituidos por uno o varios átomos de halógeno o radicales nitro, o N-succinimida.

35

14. Procedimiento para la preparación de un

- 72 -

compuesto de fórmula general (1) en la cual X representa un átomo de azufre, según la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (1) en la cual X representa un átomo de oxígeno, con el reactivo de
5 Lawesson, (2,4bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfeto-2,4-disulfuro), o con pentasulfuro de fósforo.

15. Procedimiento para la preparación de las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula
10 general (1), según la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (1) con un ácido mineral o con un ácido orgánico en el seno de un disolvente apropiado.

15 16. Una composición farmacéutica caracterizada porque contiene, además de un excipiente farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula general (1) o una de sus sales fisiológicamente aceptables, según las reivindicaciones 1 a 10.

20 17. Empleo de un compuesto de formula general (1) o sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la elaboración de un medicamento con actividad sobre el sistema nervioso central
25 en mamíferos, incluido el hombre.

18. Empleo de un compuesto de formula general (1) o sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la elaboración de un
30 medicamento con actividad sedante, anticonvulsivante, analgésica, relajante muscular, antitusígena, ansiolítica, antipsicótica, antidepresiva, antiisquémica cerebral, antimigráñosa, en los desórdenes del sueño, en las enfermedades neurodegenerativas, en los desórdenes
35 cognitivos y en la enfermedad de Alzheimer, hipnótica o

- 73 -

anestésica general, en mamíferos, incluido el hombre.

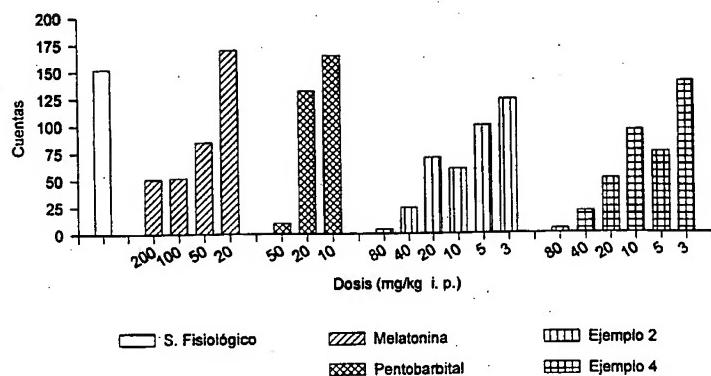
5

10

15

20

1 / 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 98/00212

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER⁶:

IPC 6 : C07D 239/42, 239/446, 403/12, A61k 31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6: C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS, CD-CIBEPAT, EPODOC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 115713 A (SANOFI) 15 August 1984 (15.08.84) See abstract; exemples 1 to 3; pag. 3, lin. 28 to 33	1-18
A	US 4547505 A (OEPEN) 15 October 1985 (15.10.85) See exemples 35 and 36	1-18
A	WO 9414779 A (SMITHKLINE BEECHAM) 07 July 1994 (07.07.94) See exemples	1-18
A	EP 382637 A (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE) 16 August 1990 (16.08.90) See exemples; claim 6	1-18
A	EP 497659 A (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE) 05 August 1992 (05.08.92) See table I; exemple 42; pag. 19	1-18

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 October 1998 (16.10.98)Date of mailing of the international search report
5 November 1998 (05.11.98)

Name and mailing address of the ISA/ S.P.T.O.

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 98/00212

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 115713 A	15.08.1984	US 4542136 A FR 2535718 A CA 1256248 A JP 59144765 A	17.09.1985 11.05.1984 20.06.1989 18.08.1984
US 4547505 A	15.10.1985	DD 213215 A PT 78304 A FI 841181 A OK 142084 A SU 1297727 A EP 120465 A DE 3410613 A CA 1211435 A AU 2605784 A JP 59205362 A	05.09.1984 22.04.1986 26.09.1984 26.09.1984 15.03.1987 31.10.1984 11.10.1984 16.09.1986 27.09.1984 20.11.1984
WO 9414779 A	07.07.1994	NONE	
EP 382637 A	16.08.1990	DK 382637 T PT 93095 A RU 2071474 C US 5128343 A FR 2642759 A KR 9500779 B DE 69002341 T CA 2009480 A AU 4919290 A NO 176880 B JP 3002179 A	20.09.1993 31.08.1990 10.01.1997 07.07.1992 10.08.1990 02.02.1995 02.12.1993 09.08.1990 16.08.1990 06.03.1995 08.01.1991
EP 497659 A	05.08.1992	GR 3020437 T DK 497659 T RU 2088582 C US 5382586 A US 5292739 A FR 2672052 A ES 2042385 A DE 69209679 T AU 1047992 A AT 136547 A NO 180539 B JP 4312584 A	31.10.1996 15.07.1996 27.08.1997 17.01.1995 08.03.1994 31.07.1992 11.08.1994 10.10.1996 30.07.1992 15.04.1996 27.01.1997 04.11.0992

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ ES 98/00212

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁶ C07D 239/42, 239/46, 403/12, A61K 31/505

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁶ C07D

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CAS, CD-CIBEPAT, EPODOC

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	EP 115713 A (SANOFI) 15.08.1984 Ver resumen; ejemplos 1a 3; pág 3, lín 28a 33.	1-18
A	US 4547505 A (OEPEN) 15.10.1985 Ver ejemplos 35 y 36.	1-18
A	WO 9414779 A (SMITHKLINE BEECHAM) 07.07.1994 Ver ejemplos.	1-18
A	EP 382637 A (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE) 16.08.1990 Ver ejemplos; reivindicación 6.	1-18
A	EP 497659 A (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE) 05.08.1992 Ver tabla I; ejemplo 42; pág. 19.	1-18

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita para permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 16 Octubre 1998 (16.10.1998)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

5 NOV 1998 (05.11.98)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

Funcionario autorizado Marta Ojanguren

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.
nº de fax +34 91 3495304

nº de teléfono + 34 91 3495474

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ ES 98/00212

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 115713 A	15.08.1984	US 4542136 A FR 2535718 A CA 1256248 A JP 59144765 A	17.09.1985 11.05.1984 20.06.1989 18.08.1984
US 4547505 A	15.10.1985	DD 213215 A PT 78304 A FI 841181 A OK 142084 A SU 1297727 A EP 120465 A DE 3410613 A CA 1211435 A AU 2605784 A JP 59205362 A	05.09.1984 22.04.1986 26.09.1984 26.09.1984 15.03.1987 31.10.1984 11.10.1984 16.09.1986 27.09.1984 20.11.1984
WO 9414779 A	07.07.1994	NINGUNO	
EP 382637 A	16.08.1990	DK 382637 T PT 93095 A RU 2071474 C US 5128343 A FR 2642759 A KR 9500779 B DE 69002341 T CA 2009480 A AU 4919290 A NO 176880 B JP 3002179 A	20.09.1993 31.08.1990 10.01.1997 07.07.1992 10.08.1990 02.02.1995 02.12.1993 09.08.1990 16.08.1990 06.03.1995 08.01.1991
EP 497659 A	05.08.1992	GR 3020437 T DK 497659 T RU 2088582 C US 5382586 A US 5292739 A FR 2672052 A ES 2042385 A DE 69209679 T AU 1047992 A AT 136547 A NO 180539 B JP 4312584 A	31.10.1996 15.07.1996 27.08.1997 17.01.1995 08.03.1994 31.07.1992 11.08.1994 10.10.1996 30.07.1992 15.04.1996 27.01.1997 04.11.0992

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.